

2 Methodik

2.1 Studienkonzept

In einem Zeitraum von sechs Monaten (vom 1.4.2001 bis zum 1.10.2001) wurden auf der Station 35 - Operative / Gynäkologische Onkologie – an der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Virchow-Klinikum alle Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, die eine systemische Chemotherapie erhielten untersucht und befragt.

Die körperliche Inspektion und Befragung erfolgte mindestens zweizeitig bezüglich der Haut, den Nägeln und den Haaren. Die Befragung erfolgte mittels eines eigenkonzipierten halbstandardisierten Lebensqualitätsfragebogens. Durchgeführt wurde die Datenerhebung in Form eines halbstandardisierten Interviews mit Fragebogen (siehe Anlage).

2.1.1 Ziele der Studie

- Ermittlung der Prävalenz von Nebenwirkungen an der Haut, den Haaren und den Nägeln bei systemischer Chemotherapie zur Behandlung von gynäkologischen Malignomen.
- Erfassung des Einflusses der Toxizitäten auf die Lebensqualität der Patientinnen.

2.2 Arbeitsgrundlagen

Wir benutzten den in der Anlage vorliegenden eigenkonzipierten Anamnesebogen als Vorlage für das halbstandardisierte Interview. Vorab erfolgte eine Erprobung des Bogens in einer Pilotstudie an fünf Patientinnen zur Überprüfung der Verständlichkeit und Reproduzierbarkeit.

2.2.1 Dokumentationsbogen

In Zusammenarbeit mit dem dermatologischen Konsiliarier PD OA Dr. N. Haas konzipierten wir den vollstandardisierten Teil des Anamnesebogens. Er wurde bewußt sowohl im dermatologischen Bereich, als auch bei der Erfassung der Basisdaten sehr umfangreich gestaltet. Dieses Konzept gestattete eine systematische Auswertung.

2.2.2 Lebensqualität

Um Fehlerquellen so gering wie möglich zu halten, wählten wir geschlossene Fragen mit Antwortmöglichkeiten in Form einer numerischen Skala. Stets derselbe Untersucher nahm die Interviews vor, es wurden keine Erläuterungen zu den Fragen gegeben. Wenn eine Frage nicht verstanden wurde, blieb die Antwort offen.

2.3 Erstellung des Anamnesebogens

2.3.1 Aufbau

Zuerst wurden die Stammdaten der jeweiligen Patientin mit folgenden Platzhaltern konzipiert: Name, Alter, Diagnose, Staging, Grading, Operationstermin und –art sowie eventuelle Komedikation. Daraufhin folgen Platzhalter zu der jeweiligen Chemotherapie: Regime, Dosierung, Intervall, aktueller Zyklus und Körperoberfläche.

Als nächstes wurden Leerfelder für alle klinisch relevanten hämatologischen Parameter hinzugefügt, um einen möglichen Zusammenhang später aufzeigen zu können. Es sind dies im einzelnen:

- Hämatologisch: Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl
- Laborchemisch: Serumkreatinin, Gesamtserumprotein, Albumin.

Für pathologische Leberwerte wurden Leerfelder für die Konzentrationen von folgenden Enzymen angefügt: ASAT, ALAT und γ -GT. Für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom erstellten wir ein Feld zur Notierung des Tumormarkers CA-125.

Als nächstes folgte der dermatologische Teil des Anamnesebogens. Zuerst fügten wir einige Zeilen zur Dokumentation eventueller vorheriger Nebenwirkungen an der Haut bei systemischen Chemotherapien ein. Unter diesen Zeilen folgen mehrere thematisch gegliederte Kästchen zum Ankreuzen. Es sind dies zum einen verschiedene Lokalisationen einer möglichen Hyperhidrosis der Patientin, sowie ein Kästchen für eine stattgefundene Hyperhidrosis unter der Infusion des Chemotherapeutikums. Zum anderen folgen Kästchen zum Bereich Atopie. Als beliebige Auswahl: vorhandene Lichenifikationsstellen, Allergien vom Typ I und IV und das Hand- bzw. Fußekzem.

In der nächsten Zeile wurde der Juckreiz in Form einer ganzzahligen Skala von 1 (entspricht: sehr wenig) bis 5 (entspricht: sehr stark) gemäß subjektivem Ermessen der Patientin mit Lokalisation notiert. Es folgen wiederum Kästchen zur Dokumentation von palmaren und plantaren Dysästhesien. Mit Leerfeldern konzipierten wir je eine Zeile für Onycholysen, subunguale Hämorrhagien und Alopezie. Bei einer Alopezie wurde der Schweregrad nach NCI CTC v2.0 [18] notiert. In den darauf folgenden Zeilen wurden Hautveränderungen im Sinne einer PPE beschrieben.

Der letzte Block beinhaltet drei Fragen zur Lebensqualität. Frage Nummer eins lautete: „Wie stark fühlen Sie sich persönlich durch die Hauterscheinungen belastet / eingeschränkt?“. Frage Nummer zwei lautete: „Wie stark sind Sie bei Ihrer Arbeit im Beruf / im Haushalt durch o. g. Hauterscheinung eingeschränkt?“. Die Antworten wurden in einer ganzzahligen Intervallskala von 1 (entspricht: gar nicht) bis 5 (entspricht: sehr stark) notiert. Im Gegensatz zu Frage drei wurden diese beiden Fragen lediglich bei vorhandenen Nebenwirkungen an der Haut, den Haaren oder den Nägeln gestellt.

Die dritte, offene Frage lautete: „Welche Nebenwirkung beeinträchtigt Ihr persönliches Wohlbefinden am stärksten?“. Notiert wurde der genaue Wortlaut der Patientin.

Auf der Rückseite eines jeden Fragebogens fügten wir so genannte Dummies in Form vom skizzierten Körper in Front- und Rückansicht ein. Hier wurden etwaige Nebenwirkungen zur besseren Dokumentation und späteren Nachvollziehbarkeit eingezeichnet (siehe Anhang).

2.3.2 Fragen zur Lebensqualität

In einer Pilotstudie wurden die Fragen zur Lebensqualität bezüglich der Verständlichkeit und Reproduzierbarkeit an fünf Patientinnen, die wegen eines gynäkologischen Malignomes eine systemische Chemotherapie erhielten, getestet. Drei dieser Patientinnen litten unter Erscheinungen an der Haut, zwei waren diesbezüglich symptomfrei.

Der Unterschied in den ersten beiden Fragen wurde sofort von allen Patientinnen verstanden und konnte auf Nachfragen erläutert werden. Die letzte Frage wurde ebenfalls problemlos verstanden. Keine der Patientinnen fühlte sich nach eigenen Angaben durch die Fragen unangenehm berührt.

2.4 Patientenauswahl

Untersucht wurden alle Patientinnen, die in diesem Zeitraum auf der Station 35 aufgrund eines gynäkologischen Malignomes mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurden. Um ein möglichst klinisch repräsentatives Bild zu gewinnen, wurden keine speziellen Ausschlußkriterien definiert. Die Einschlußkriterien waren wie folgt:

- Das Alter der Patientin mußte ≥ 18 Jahre sein.
- Es mußte ein gynäkologisches Malignom vorliegen und die Notwendigkeit einer systemischen Chemotherapie bestehen.
- Die Patientin mußte zur Studienteilnahme mündlich und schriftlich einwilligen.

2.5 Erhebung der Daten

2.5.1 Ort der Datenerhebung

Alle Befragungen und Untersuchungen fanden in der Charité, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Virchow-Klinikum direkt auf der Station durch eine nicht in das Therapiekonzept eingebunden Person statt. Des Weiteren fand die Datenerhebung unter Ausschluß etwaiger Mitpatientinnen und / oder Angehöriger statt.

2.5.2 Hauttoxizitäten

Zu Beginn eines jeden halbstandardisierten Interviews wurden die Patientinnen nach eventuell aufgetretenen Hauterscheinungen befragt. Diese wurden sodann, falls noch vorhanden, inspiziert und detailliert dokumentiert. Zusätzlich wurden die Effloreszenzen photographisch dokumentiert. Bei der ersten Untersuchung wurde nach eventuell aufgetretenen Toxizitäten bei vorausgegangenen Chemotherapien gefragt.

Als nächstes erfolgte die Anamnese in Bezug auf vorherige bzw. aktuelle Hauterkrankungen. Zusätzlich wurden bekannte Allergieauslöser des Typs I und IV erfragt und notiert. In diesem Kontext wurde bei der körperlichen Inspektion auf so genannte Atopiezeichen nach Ring [25], wie z.B. Lichenifikationen, das Herthoge-Zeichen, periorale Blässe oder die Dennis-Morgan-Falte, geachtet und auch diese notiert. Ebenfalls gefragt wurde nach einer Neigung zu Hyperhidrosis und der Lokalisation. In selber Art und Weise wurden eventuelle Dysästhesien und Pruritus mit Lokalisationen und Stärke notiert.

2.5.3 Lebensqualität

Am Ende der Untersuchung wurden den Patientinnen die Fragen zur Lebensqualität gestellt. Die Fragen wurden wortgetreu vorgelesen und zusätzlich bei den Fragen Eins und Zwei die Antwortmöglichkeiten in Form der Zahlenskala genannt. Die Antwort wurde ohne jegliche Beeinflussung oder Hilfestellungen wortgetreu notiert.

2.5.4 Klinische Parameter

Aus den Akten wurden im Anschluß des Interviews folgende Parameter entnommen:

- Tumortyp, Staging, Grading, Zweittumor
- Operationsart, -datum, Mehrfachoperationen
- Chemotherapieregime, Dosierung, Zyklus, Abstand zwischen den Gaben,
- Fieber bei Applikation
- Prämedikation, Komedikation, Komorbidität
- Hämoglobin, Thrombozyten-, Leukozytenzahl, Serumkreatinin, Gesamtprotein, Albumin und ggf. die Enzyme ASAT, ALAT und γ -GT

2.5.5 Telefonische Nachbefragung aller Patientinnen

Nach Abschluß der sechs Monate wurde eine telefonische Nachbeobachtungsvisite aller untersuchten Patientinnen durchgeführt. Die Patientinnen wurden nach Veränderungen an der Haut, den Nägeln oder den Haaren befragt, im entsprechenden Fall wurde standardisiert der Befund mit dem Vermerk auf ein telefonisches Gespräch dokumentiert. Bei vormals bestehender Symptomatik wurde nach einer Veränderung gefragt. Auch dies wurde mit dem Vermerk auf einen telefonisch erhobenen Befund in der Nachbeobachtung in den Dokumentationsbogen eingetragen. Zum Schluß des jeweiligen Telefonates wurden allen Patientinnen die Fragen zur Lebensqualität erneut gestellt und die Antworten notiert.

2.6 Auswertung der Daten

Die Struktur des Anamnesebogens wurde in ein Datenbankformular übertragen. Aus der Datenbank wurden mittels Konvertierung Tabellen erstellt, welche als Grundlage der statistischen Auswertung dienten. Hierbei wurden die Daten je nach Eigenschaft in binäre (ja/nein), rationale (Laborparameter) oder Rang- (Skala von 1 bis 5) Skalen umgesetzt.

Die Antworten zu der offenen Frage hinsichtlich Lebensqualität wurden kategorisiert.

Die Signifikanztestung erfolgte mit Fisher's exact Test bei niedrigen Fallzahlen und dem nicht-parametrischen Rang-Test (ohne Verteilungsvoraussetzung) nach Mann-Whitney. Als Signifikanzniveau definierten wir hierbei – wie in der wissenschaftlichen Medizin üblich – ein $p=0,05$.

Zur Prüfung eines monotonen Zusammenhanges wendeten wir Spearman's Rangkorrelation an. Des weiteren kamen einfache Mittel der deskriptiven Statistik wie zum Beispiel Range-Werte und Interquartilspannen zum Einsatz.